

2.1.4 Otros estudios

Las vacunas antigripales convencionales muestran menor eficacia con el avance de la edad de la población vacunada. Los ancianos (cuya cantidad está aumentando de manera sostenida en los países desarrollados), con sus sistemas inmunitarios más débiles, presentan mayor riesgo de escasa eficacia de la vacuna y, en consecuencia, de complicaciones relacionadas con la gripe. Como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema sanitario importante y, en la actualidad, muchos ancianos son tratados por esta enfermedad, la inmunogenicidad de Fluad en estos individuos con riesgo más alto de complicaciones relacionadas con la gripe resulta de particular interés.


Para evaluar la inmunogenicidad de Fluad, se compararon los títulos de anticuerpos de pacientes ancianos (media de edad, 71 años; rango, 60-89 años) con EPOC dependiente de corticoesteroides con los de ancianos con EPOC que no requerían corticoesteroides. Se vacunó con Fluad a pacientes con EPOC medicados con corticoesteroides inhalatorios (N = 90) o corticoesteroides sistémicos (> 10 mg prednisona/d; N = 40) y a un grupo control de pacientes con EPOC que no requería corticoesteroides (N = 44). Se investigaron los títulos de anticuerpos contra las cepas de virus A/Panama/2007/99 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1) y B/Sichuan/379/99 (es decir, las de la estación de gripe 2001/02) mediante análisis de inhibición de la hemaglutinación (IH) antes de la vacunación y 4 semanas después de ésta. Se consideraron protectores títulos de anticuerpos > 1:40. Cuatro semanas después de la vacunación, los títulos geométricos medios de IH (GMT) contra A/H1N1, A/H3N2 y B aumentaron significativamente en todos los grupos ($p \leq 0.05$). Después de 24 semanas, los GMT contra A/H1N1 y A/H3N2 recuperaron sus valores basales, mientras que los GMT contra el tipo B permanecieron significativamente más altos que los basales en todos los grupos. A las cuatro semanas posvacunación, no se observaron diferencias significativas de los GMT, las tasas de seroconversión (56-89%) o seroprotección (64-93%) entre los grupos. Globalmente, estos resultados indican que los corticoesteroides sistémicos no influyen en la respuesta de anticuerpos contra la vacuna antigripal adyuvantada con MF59 (de Roux et al., 2006). Por lo tanto, se puede usar Fluad para la prevención de complicaciones serias de la gripe en individuos afectados por esta enfermedad concomitante relevante muy frecuente de los ancianos.


2.1.5 Reseña biofarmacéutica

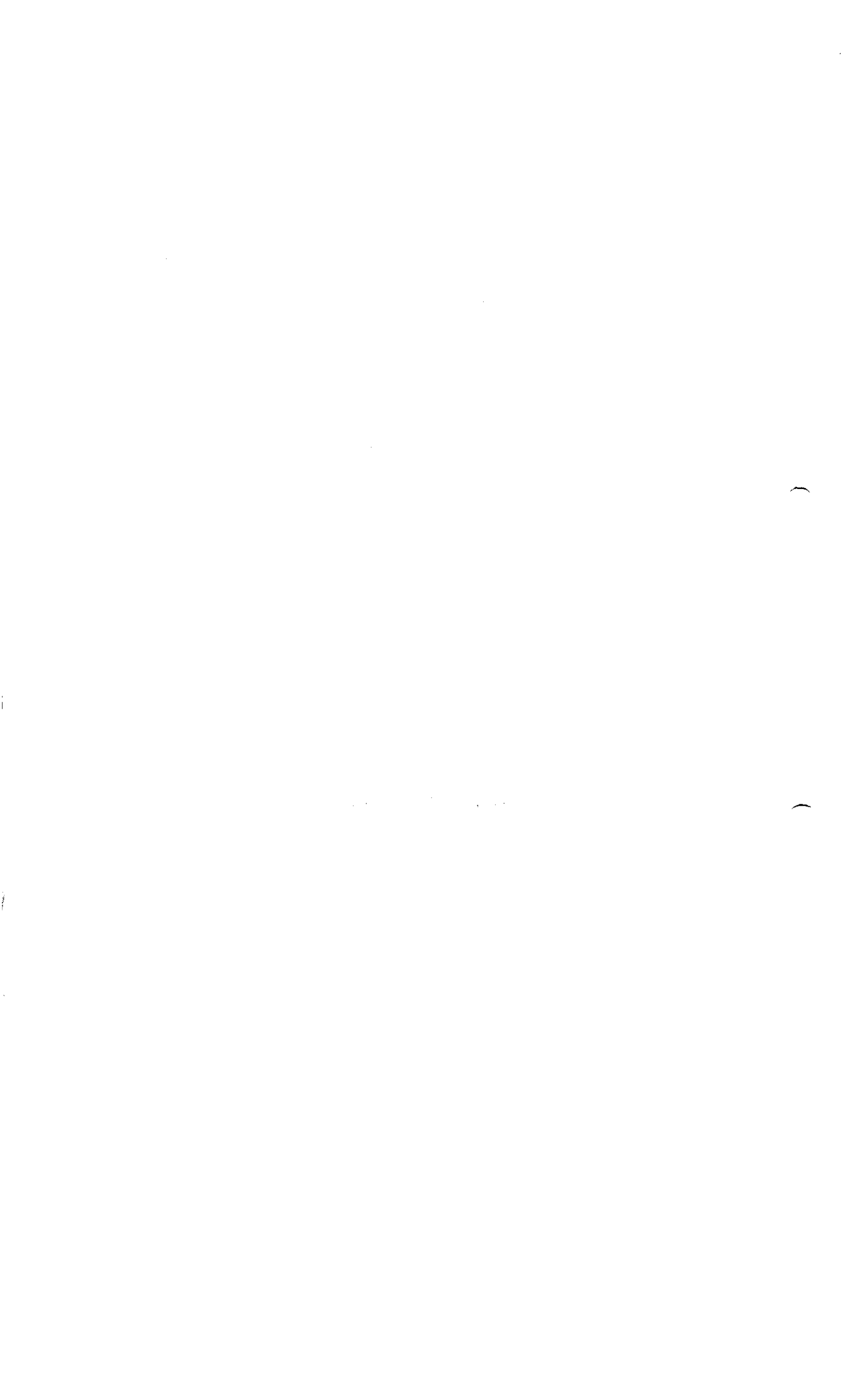
Como sucede de rutina en las aplicaciones de vacunas, los estudios de biodisponibilidad, biodisponibilidad comparativa y bioequivalencia no eran pertinentes para el desarrollo de la fórmula y, por lo tanto, no se efectuaron.

2.1.6 Reseña de farmacología clínica

Como las propiedades cinéticas de las vacunas inyectables no aportan información útil para establecer las recomendaciones de dosificación adecuadas, en general no se requieren estudios farmacocinéticos. Una dosis de 0,5 mL de vacuna antigripal de subunidades derivada de huevo contenía glucoproteínas de la envoltura viral, neuraminidasa y hemaglutinina (HA) purificadas, incluidos 15 µg de cada una de las cepas HA: A/H1N1, A/H3N2 y B, según recomendaciones de la OMS y el CHMP.


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Pamela A. ...
Gerente de Reservas
Administración



La protección contra la gripe depende principalmente de los anticuerpos séricos, aunque también pueden contribuir los anticuerpos IgA mucosos y las respuestas inmunitarias mediadas por células. Por lo tanto, las respuestas inmunitarias a las vacunas antigripales se suelen evaluar mediante sustitutos serológicos. Por lo general, el uso de un sustituto serológico como parámetro de eficacia de las vacunas antigripales es reconocido por los cuerpos regulatorios según se especifica tanto en la pautas CPMP/BWP/214/96 como en el Documento de orientación del CBER de mayo de 2007.

Consistencia de los resultados serológicos entre estudios

Como se realiza de manera sistemática para las vacunas antigripales, en los 5 estudios fundamentales, se evaluó la serología por un análisis de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IH) validado basal (es decir, antes de la vacunación) y alrededor de 4 semanas después de la vacunación, momento aproximado en el que los anticuerpos contra HA y neuraminidasa alcanzan su pico en sueros humanos. La sensibilidad, especificidad, confiabilidad y validez del análisis de IH usado para evaluar las respuestas inmunitarias se basan en métodos generalmente aceptados y empleados de rutina para la evaluación de vacunas antigripales.

En los 5 estudios fundamentales sobre inmunogenicidad de Fluad y en el estudio V7P3, el análisis de IH se efectuó en el mismo laboratorio (VRDL, EE. UU.), lo que evitó la variabilidad interlaboratorios y garantizó una mayor consistencia del resultado entre estudios.

2.2 Reseña de eficacia

2.2.1 Poblaciones de estudio

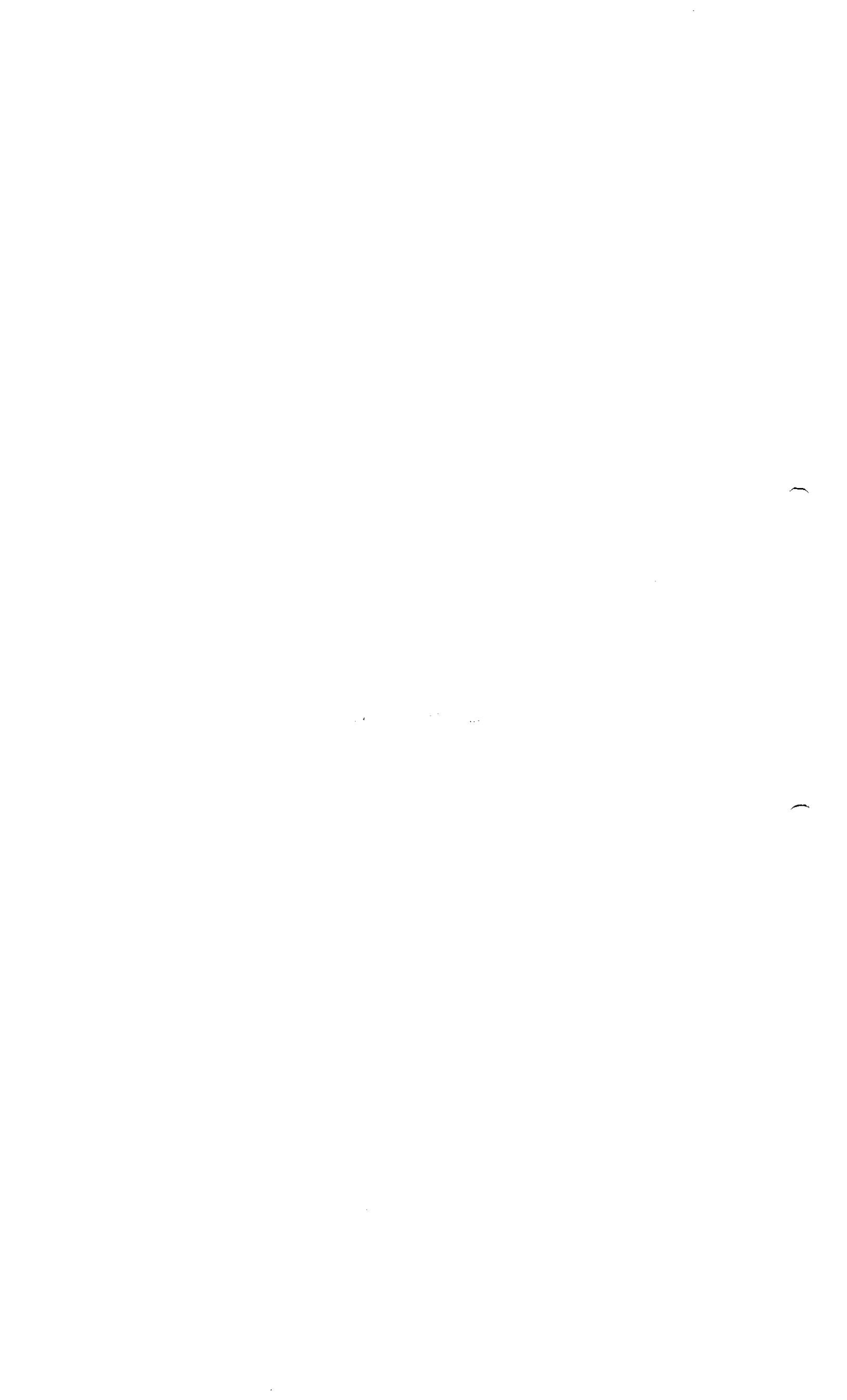
La tabla 6 presenta la cantidad de sujetos enrolados en cada uno de los 39 estudios incluidos en esta solicitud. El análisis de inmunogenicidad presentado para los 5 estudios fundamentales de inmunogenicidad y el estudio de reactividad cruzada (V7P3) fue para la población PP (es decir, el día 28 en la población PP para los estudios V7P3, V7P17 y V7P34, el día 180 en la población PP para los estudios V7P5, V7P8 y V7P24).

2.2.2 Características demográficas y basales

Globalmente, desde el comienzo del desarrollo clínico de Fluad, se expuso a 12.889 ancianos de 65 años y más a por lo menos una dosis de Fluad. Un total de 492 sujetos recibieron una segunda dosis consecutiva un año más tarde, y 150, una tercera dosis de Fluad al año siguiente. Las características demográficas y basales estaban bien equilibradas entre los grupos de vacuna, así como entre los estudios. Ninguna diferencia demográfica se consideró relevante para la interpretación de los resultados. El análisis combinado de seguridad descrito en esta solicitud se realizó en los 12.889 sujetos que recibieron Fluad. El análisis de inmunogenicidad se limitó a los sujetos que recibieron Fluad en los 5 estudios de inmunogenicidad fundamentales y en el estudio de reactividad cruzada V7P3. En estos estudios, la media de edad variaba de 72 a 79.1 años, la relación por sexo estaba en su mayor parte equilibrada, excepto por una prevalencia de mujeres (72-75%) en el estudio V7P24, y los caucásicos fueron el grupo étnico más representado en los estudios. Como era previsible en una población con un alto porcentaje de sujetos con vacunaciones antigripales previas (63-97% entre los estudios y grupos de vacuna), el porcentaje de sujetos con seroprotección basal era relativamente alto.


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jancic
Director Técnico
31-14840


A.N.M.A.T.
FOLIO 332
MESAS DE ENTENDIMIENTO



2.2.3 Resultados de inmunogenicidad

Evaluaciones de eficacia

En esta solicitud, la evaluación de eficacia de Flud se basó en sustitutos serológicos de protección. Originalmente, la evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna se basó en los criterios del CHMP definidos en las pautas CPMP/BWP/214/96. Los resultados de inmunogenicidad de la solicitud también se evaluaron aplicando criterios más rigurosos del CBER especificados el Documento de orientación del CBER de mayo de 2007. Además, si bien no era un objetivo preespecificado de ninguno de los estudios de Flud y éstos no tenían la potencia para detectar alguna diferencia entre los grupos de vacuna, también se evaluaron el cociente de GMT posvacunación entre Flud y el agente de comparación, y la diferencia en el grupo de vacuna para la tasa de seroconversión. Este análisis post-hoc permitió comparar la respuesta inmunitaria inducida por Flud con la de las vacunas convencionales no adyuvantadas considerando también los altos títulos basales de la población anciana secundarios a vacunación antigripal previa o a infección por virus de la gripe.

Diferencia de los cocientes de GMT posvacunación y las tasas de seroconversión en el grupo de vacuna: Flud induce respuestas inmunitarias significativamente más altas contra cepas homólogas del virus de la gripe

En los cinco estudios clínicos, Flud indujo de manera uniforme títulos de anticuerpos IH más altos (es decir, cociente de GMT Flud/agente de comparación en el día 28 > 1), y mayores porcentajes de sujetos alcanzaron seroconversión o aumento significativo de los títulos IH (es decir, diferencia en el grupo de vacuna para la tasa de seroconversión de Flud/agente de comparación > 0 ; tabla 7). Para por lo menos dos de las tres cepas, el cociente entre los GMT posvacunación alcanzado con Flud y los GMT posvacunación inducidos por la vacuna de comparación fue estadísticamente significativo, como muestra el límite inferior de los IC del 95% bilaterales de los cocientes de GMT que es mayor de 1. En todas las cepas, la tasa de seroconversión fue del 3-20% más alta para Flud que para la vacuna de comparación. En particular, esta diferencia se observó de manera uniforme para la cepa B, ya que en cuatro de los cinco estudios, la diferencia de la tasa de seroconversión en el grupo de vacuna en favor de Flud fue estadísticamente significativa (es decir, el límite inferior de los IC del 95% bilaterales fue > 0).


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Vaccinas
Patrimonio
Gente
Aplicaciones



Tabla 7 Evaluación de la inmunogenicidad de Fluad contra cepas homólogas del virus de la gripe en comparación con vacunas antigripales convencionales no adyuvantadas después de una dosis^a – análisis de IH (población-PP)

Estudio	Antígeno	Fluad frente a un agente de comparación	
		Cociente posvacunación de GMT en el grupo de vacuna (IC del 95%)	Diferencia de la tasa de seroconversión en el grupo de vacuna (IC del 95%)
V7P5	H3N2	1,83 (1,31-2,54)	14 (-2-30)
	H1N1	1,56 (1,18-2,06)	8 (-8-22)
	B	1,71 (1,33-2,21)	20 (4-35)
V7P8	H3N2	1,64 (1,19-2,27)	13 (-1-26)
	H1N1	1,17 (0,92-1,49)	10 (-1-20)
	B	1,52 (1,19-1,95)	3 (-11-15)
V7P17	H3N2	1,81 (1,38-2,37)	19 (8-30)
	H1N1	1,38 (1,11-1,72)	11 (1-22)
	B	1,41 (1,15-1,73)	16 (5-26)
V7P24	H3N2	1,26 (1,01-1,57)	12 (-1-24)
	H1N1	1,06 (0,81-1,38)	5 (-6-16)
	B	1,35 (1,03-1,77)	17 (5-28)
V7P34	H3N2	1,19 (1,01-1,41)	5 (-5-14)
	H1N1	1,31 (1,02-1,69)	10 (-2-20)
	B	1,2 (0,96-1,51)	16 (5-26)

Negrita, para cociente en el grupo de vacuna si el IC del 95% bilateral no contiene 1, es decir, diferencia estadísticamente significativa; para la diferencia en el grupo de vacuna, si el IC del 95% bilateral no contiene 0, es decir, diferencia estadísticamente significativa; ^aes decir, el día 28.

Evaluación de los criterios del CHMP y CBER

Por lo general, Fluad cumplió los 3 criterios del CHMP para cada cepa (tabla 8). Cuando no se cumplieron los 3 criterios, los criterios de GMR y seroconversión/aumento significativo del CHMP se alcanzaron más a menudo con Fluad que con la vacuna de comparación. De modo similar, tras la vacunación con Fluad, fue más frecuente que se cumpliera el criterio de seroconversión más riguroso del CBER (tabla 8).


Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jernoglio
 Director Técnico
 MN 14840

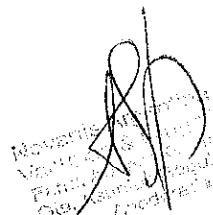

 Novartis Argentina S.A.
 Director Médico
 MN 14840



Tabla 8 Cumplimiento de los criterios del CHMP y el CBER contra cepas homólogas del virus de la gripe después de una dosis^a - Análisis de IH (población-PP)

	V7P5		V7P8		V7P17		V7P24		V7P34	
	Fluad-w	Agriflu	Fluad-w	Agriflu	Fluad-w	Agriflu	Fluad-c	Flushield	Fluad-c	Agriflu
	N=70	N=63	N=155	N=79	N=147	N=150	N=126	N=116	N=211	N=106
Criterios del CHMP cumplidos										
H3N2	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	1/3	1/3
H1N1	3/3	1/3	2/3	1/3	3/3	2/3	2/3	2/3	3/3	2/3
B	3/3	2/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	2/3	3/3	2/3
Criterios del CBER cumplidos										
H3N2	2/2	2/2	2/2	1/2	2/2	1/2	2/2	1/2	1/2	1/2
H1N1	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	2/2	1/2
B	2/2	1/2	2/2	1/2	2/2	1/2	1/2	1/2	2/2	1/2

Fluad-w = formulación en 'agua' (Fluad/MF59W.1); Fluad-c = formulación en 'citrato' (Fluad/MF59C.1);

Nota: para todos los estudios, sólo se presentan los resultados con Fluad (ss); ^aes decir, el día 28.

Tres (V7P5, V7P8 y V7P24) de los 5 estudios fundamentales de inmunogenicidad también evaluaron la persistencia de anticuerpos 6 meses después de la vacunación. Los GMT, aunque disminuidos respecto de los resultados a las 4 semanas después de la vacunación (día 28), todavía eran altos tanto para Fluad como para las vacunas de comparación, con un título significativamente más alto (IC no superpuestos) para las 3 cepas en el caso de Fluad, en el estudio V7P5.

Fluad induce inmunogenicidad más alta contra cepas heterovariantes del virus de la gripe

Sobre la base de los resultados del estudio V7P3 y otras comunicaciones publicadas (Minutello et al., 1999; De Donato et al., 1999; Del Giudice et al., 2006; Ansaldi et al., 2008; Baldo et al., 2010), Fluad pudo inducir inmunogenicidad superior contra cepas heterólogas/variantes que la vacuna de comparación no adyuvantada en la población anciana.

En el estudio V7P3, se investigó la respuesta inmunitaria a las cepas recomendadas para la siguiente estación de gripe [es decir, 1993/1994: B/Panama/45/90, A/Texas/36/91 (H1N1), A/Beijing/32/92 (H3N2)] después de la administración de vacunas formuladas con las cepas recomendadas para 1992/93 [B/Yamagata/16/88, A/Taiwan/1/86 (H1N1), A/Beijing/358/89 (H3N2)]. Los GMT, GMRs y las tasas de seroconversión para cepas heterovariantes fueron uniformemente más altas con Fluad que con Agriflu (tabla 9). La diferencia fue estadísticamente significativa, como muestran los intervalos de confianza no superpuestos para la tasa de seroconversión (cepas H3N2 y H1N1) y el GMR (cepas H1N1 y B).


Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeronimo
 Director Técnico
 MN 14840


 Novartis Argentina S.A.
 Director Técnico
 MN 14840

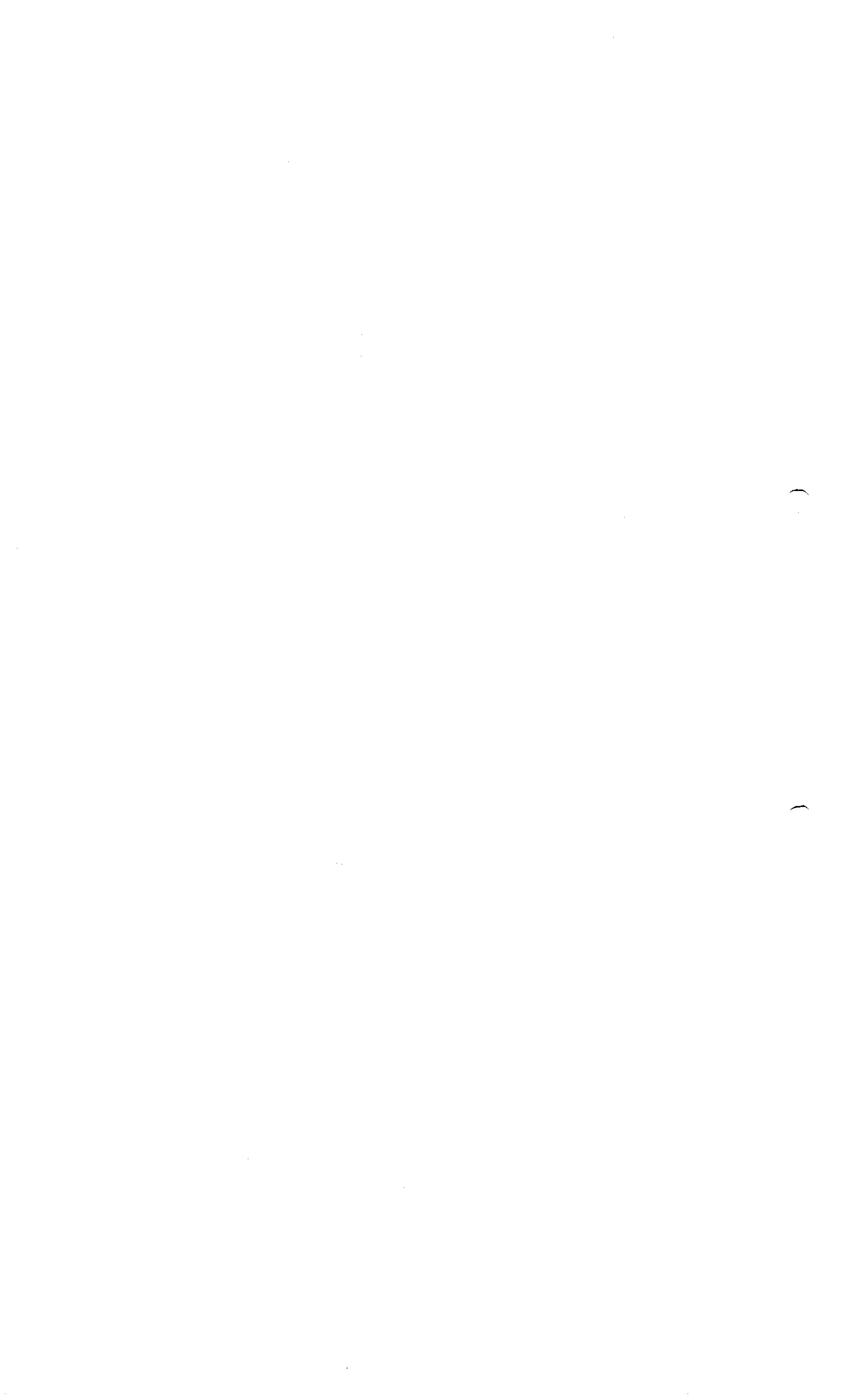


Tabla 9 Respuesta inmunitaria a cepas heterovariantes del virus de la gripe después de una dosis^a – Estudio V7P3 – Análisis de IH (población-PP)

		Fluad	Agriflu
		N=39	N=35
H3N2	GMT (IC del 95%)	173 (117-256)	99 (65-150)
	% SP (IC del 95%)	100 (91-100)	83 (66-93)
	% SC (IC del 95%)	79 (64-91)	46 (29-63)
	GMR (IC del 95%)	7,86 (5,41-11)	4,08 (2,75-6,06)
H1N1	GMT (IC del 95%)	270 (200-365)	133 (97-183)
	% SP (IC del 95%)	100 (91-100)	94 (81-99)
	% SC (IC del 95%)	74 (58-87)	37 (21-55)
	GMR (IC del 95%)	5,32 (3,84-7,36)	2,54 (1,8-3,57)
B	GMT (IC del 95%)	200 (153-261)	105 (79-139)
	% SP (IC del 95%)	100 (91-100)	97 (85-100)
	% SC (IC del 95%)	92 (79-98)	69 (51-83)
	GMR (IC del 95%)	9,06 (7,08-12)	3,84 (2,96-4,99)

SP = seroprotección, es decir, título de IH \geq 1:40, SC = seroconversión o aumento significativo, es decir, aumento \geq 4 veces del título de IH respecto de un título prevacunación \geq 1:10 o un aumento de $<$ 1:10 a \geq 1:40 en aquellos con serología negativa basal; GMR = índice del título geométrico medio día 28/día 0. **Nota: cuando se cumplen los criterios del CHMP, las cifras están en negrita.** *Criterios del CBER pasados en cursiva. ^aes decir, el día 28.*

2.3 Reseña de seguridad

En esta solicitud, la evaluación del perfil de seguridad de Fluad se basa en las tres evidencias principales y analizadas en las siguientes secciones de este documento:

- 1) el análisis de los parámetros de seguridad de la base de datos combinados de seguridad de Fluad de 12.889 sujetos \geq 65 años de edad de 39 estudios clínicos efectuados entre las estaciones de gripe de 1992/93 y 2009/10 (sección 2.3.1);
- 2) los datos de vigilancia poscomercialización de Fluad de más de 40 millones de dosis distribuidas desde la autorización inicial en septiembre de 1997 hasta el 30 de abril de 2008 (sección 2.3.2);
- 3) el análisis del perfil de seguridad de MF59 basado en un resumen integrado de la seguridad de vacunas antigripales (estacionales y pandémicas) y no antigripales (CMV, HBV, HCV, HIV, HSV) adyuvantadas con MF59 de 109 estudios clínicos para un total de 33.727 sujetos que recibieron MF59 [MF59(+); N = 25.929] o un agente de comparación sin MF59 [MF59(-); N = 7.798] (sección 2.3.3).

2.3.1 Base de datos combinados sobre seguridad de Fluad

En esta solicitud, el análisis combinado de seguridad se efectuó en los 12.889 ancianos \geq 65 años expuestos a por lo menos una dosis de Fluad. De ellos, 492 recibieron una segunda dosis consecutiva

Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jaroncio
 Director Técnico
 MN 14640

Novartis Argentina S.A.
 Gerente de Negocios
 Gta. Antares, Montevideo
 Uruguay



un año más tarde, y 150, una tercera dosis de Flud al año siguiente. Sólo en el estudio V7P17, se administraron dos dosis de Flud con un intervalo de 4 semanas.

La media de edad de los sujetos de la base de datos combinados sobre seguridad de Flud era de 74.7 años (rango: 65-100 años), el 49% eran hombres, y el grupo étnico más representado eran los caucásicos, y alrededor del 92% de los ancianos habían recibido previamente vacunación antigripal.

En todos los estudios clínicos, se recolectaron los eventos adversos de la siguiente manera:

- se registraron los indicadores de reactogenicidad, es decir, reacciones locales y sistémicas, durante 3 ó 6 días después de la vacunación (es decir, días 0-3 o días 0-6), según el estudio, y el investigador solicitó a los sujetos que las registraran en un diario. Por lo tanto, el análisis de reactogenicidad en la base de datos combinados sobre seguridad de Flud se realizó durante los días 0-3 después de la vacunación.
- se recolectaron los eventos adversos (EA) no solicitados hasta por 180 días después de la vacunación, según el diseño del estudio. Como el control de seguridad/periodos de seguimiento para la recolección de EA no solicitados (EA totales y determinados EA [EAS y EA que llevaron al abandono o a una visita al médico]) fueron específicos del estudio, a los fines de esta solicitud, el análisis combinado de los EA no solicitados se realizó sobre los datos recolectados en las primeras 3 semanas después de la vacunación (es decir, los días 0-21) y durante el período siguiente (desde el día 22 hasta la finalización del estudio).

La serie de datos combinados sobre reacciones locales y sistémicas (que no fueron recolectados sólo para un estudio [V7P35]) incluyeron un total de 3713 receptores de Flud 1656 receptores de vacunas de comparación.

En el estudio V7P35 (población de seguridad, N = 9204) que, por protocolo, enroló sólo ancianos, independientemente de su estado de salud, sólo recolectó eventos que determinaron visitas médicas dentro de los 7 días de la vacunación y EAS durante todo el curso del estudio (a través de una serie de llamadas telefónicas los días 7, 30, 60, 90, 120, 150 y 180). Como este enfoque difirió del de otros estudios, se analizaron los EA no solicitados (3717 sujetos vacunados con Flud y 1659 sujetos vacunados con el agente de comparación), excluido V7P35, y para el estudio V7P35 por separado (9172 sujetos vacunados con Flud y 4550 sujetos vacunados con el agente de comparación [Influvac]). En todos los estudios, incluido V7P35, se efectuó el análisis de las muertes (sección 2.3.1.3).

2.3.1.1 Reactogenicidad

En los datos combinados de todos los estudios (excluido V7P35), durante los 3 días posteriores a la vacunación (es decir, días 0-3), la incidencia de sujetos con cualquier reacción local solicitada fue ligeramente más alta en el grupo de Flud que el grupo del agente de comparación (37% frente a 30%; tabla 10). De modo similar, los porcentajes de sujetos que comunicaron alguna reacción local fueron más altos en el grupo de Flud que en el grupo del agente de comparación después de la segunda y tercera dosis, administradas en años consecutivos o después de la primera y segunda dosis administradas con un intervalo de 4 semanas (estudio V7P17).


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


A.N.M.A.T.
FOLIO 337
MINISTERIO DE ENTRADAS



Tanto en los grupos de Flud como del agente de comparación, el dolor en el sitio de inyección fue la reacción local solicitada más frecuente (26% frente a 14%, respectivamente), seguida de temperatura y eritema en el sitio de inyección (tabla 10). Las reacciones locales solicitadas fueron, en su mayor parte, de intensidad leve o moderada y de corta duración, ya que se resolvieron generalmente en el término de 2-3 días.

Para los datos combinados de todos los estudios (excluido V7P35), durante los 3 días posteriores a la vacunación, la incidencia de sujetos que comunicó alguna reacción sistémica localizada fue, en general, ligeramente más alta en el grupo de Flud que en el grupo del agente de comparación (17% frente a 12%; tabla 10), y después de una segunda (16% frente a 15%) y tercera (11% frente a 8%) dosis administradas a intervalos anuales. No se observaron diferencias importantes entre los grupos de vacuna en el estudio V7P17 cuando las dos dosis se administraron con un intervalo de 4 semanas. En los estudios combinados, las reacciones sistémicas solicitadas más comunes fueron mialgias, cansancio, malestar general y cefalea, con porcentajes similares de sujetos en los grupos de Flud y del agente de comparación (rango: grupo de Flud 6-7%, grupo del agente de comparación 3-7%; tabla 10). Globalmente, las reacciones sistémicas solicitadas fueron, en su mayoría, leves o moderadas y de corta duración.



Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840



Novartis Argentina S.A.
Mesa de Entradas
Folio 338
G.C. 14840

Reacción	Porcentajes de sujetos con cualquier reacción solicitada (grave ^a)	
	Fluad	Agente de comparación
	N = 3713	N = 1656
Sujetos con cualquier reacción local solicitada	37%	30%
Dolor en el sitio de inyección	26% (< 1%) N = 3712	14% (< 1%)
Temperatura en el sitio de inyección	18% (1%) N = 2265	11% (1%) N = 1438
Equimosis	3% (< 1%) N = 1272	2% (0) N = 44
Induración	11% (1%) N = 3712	9% (1%) N = 1655
Eritema	14% (1%) N = 3712	14% (1%) N = 1655
Tumefacción	5% (1%) N = 1447	6% (1%) N = 218
Sujetos con cualquier reacción sistémica solicitada	17%	12%
Escalofríos	3% (< 1%) N = 3712	2% (< 1%) N = 1655
Cansancio	6% (< 1%) N = 1493	7% (1%) N = 264
Cefalea	6% (< 1%) N = 3712	5% (1%) N = 1655
Malestar general	6% (< 1%) N = 3712	5% (< 1%) N = 1655
Mialgias	7% (< 1%) N = 3712	3% (< 1%) N = 1655
Náuseas	2% (< 1%) N = 2581	2% (< 1%) N = 1655
Erupción	< 1% (< 1%) N = 2230	< 1% (< 1%) N = 1365
Sudoración	3% (0) N = 1447	3% (< 1%) N = 218
Artralgias	4% (< 1%) N = 3666	2% (< 1%) N = 1609



Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$)	1% (0) N = 3675	< 1% (0) N = 1652
--	--------------------	----------------------

^adefinida como equimosis, eritema, induración y tumefacción > 50 mm; temperatura en el sitio de inyección "caliente"; erupción "urticariana".

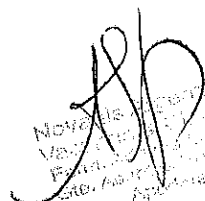
Reactogenicidad después de dosis consecutivas

Como se mencionó antes (sección 2.2.2), un subgrupo de 492 sujetos de 65 años y más recibieron una segunda dosis consecutiva de Fluad (N = 330 para el grupo de vacunas de comparación) un año más tarde, mientras que un subgrupo más pequeño también recibió una tercera dosis estacional consecutiva de Fluad (N = 150) y de vacunas de comparación (N = 87). El análisis de reactogenicidad en este subgrupo de sujetos ofrece la oportunidad de investigar si la administración de dosis repetidas de la vacuna Fluad adyuvantada con MF59 induce mayor reactogenicidad.

El perfil de reacciones locales y sistémicas observado en este subgrupo de sujetos fue compatible con el comunicado antes para la base de datos combinados totales de Fluad después de una sola dosis. El dolor en el sitio de inyección, el eritema y el cansancio, el malestar general, la cefalea fueron las reacciones locales y sistémicas, respectivamente, comunicadas con más frecuencia después tanto de la primera como de la segunda dosis, y la reactogenicidad local fue ligeramente más alta en el grupo de Fluad que en el de las vacunas de comparación (tabla 10 y tabla 11). En este subgrupo de pacientes, se observó una tendencia a un aumento del porcentaje de sujetos que comunicaban cada reacción local durante los 3 días posteriores a la segunda dosis respecto de la primera dosis, tanto en el grupo de Fluad como en el de las vacunas de comparación (tabla 10). Sin embargo, los aumentos en el grupo de vacunas de comparación fueron similares o más notables que en el grupo de Fluad (p. ej., sujetos que comunicaron dolor en el sitio de inyección después de la primera y segunda dosis, respectivamente: 7% y 21% para el grupo del agente de comparación frente a 19% y 27% para el grupo de Fluad). Además, en el subgrupo más pequeño de sujetos que recibieron una tercera dosis estacional consecutiva, el perfil de reacciones locales después de la tercera dosis fue similar al observado después de la segunda dosis (tabla 11). No se observó ningún aumento de reactogenicidad grave después de una tercera dosis.

Globalmente, porcentajes similares de sujetos comunicaron reacciones sistémicas después de la primera y segunda dosis tanto en el grupo de Fluad como en el de vacunas de comparación (tabla 10). Lo mismo fue válido para sujetos que recibieron tres dosis consecutivas (tabla 11). En ambos grupos de vacuna, las reacciones solicitadas después de la primera y segunda (y tercera) dosis fueron, en su mayor parte, leves y de corta duración.


 Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeroncio
 Director Técnico
 MN 14840


 Novartis Argentina S.A.
 Vendedor
 Fecha: 10/10/2011
 Cite: 10/10/2011
 Apellido: [illegible]

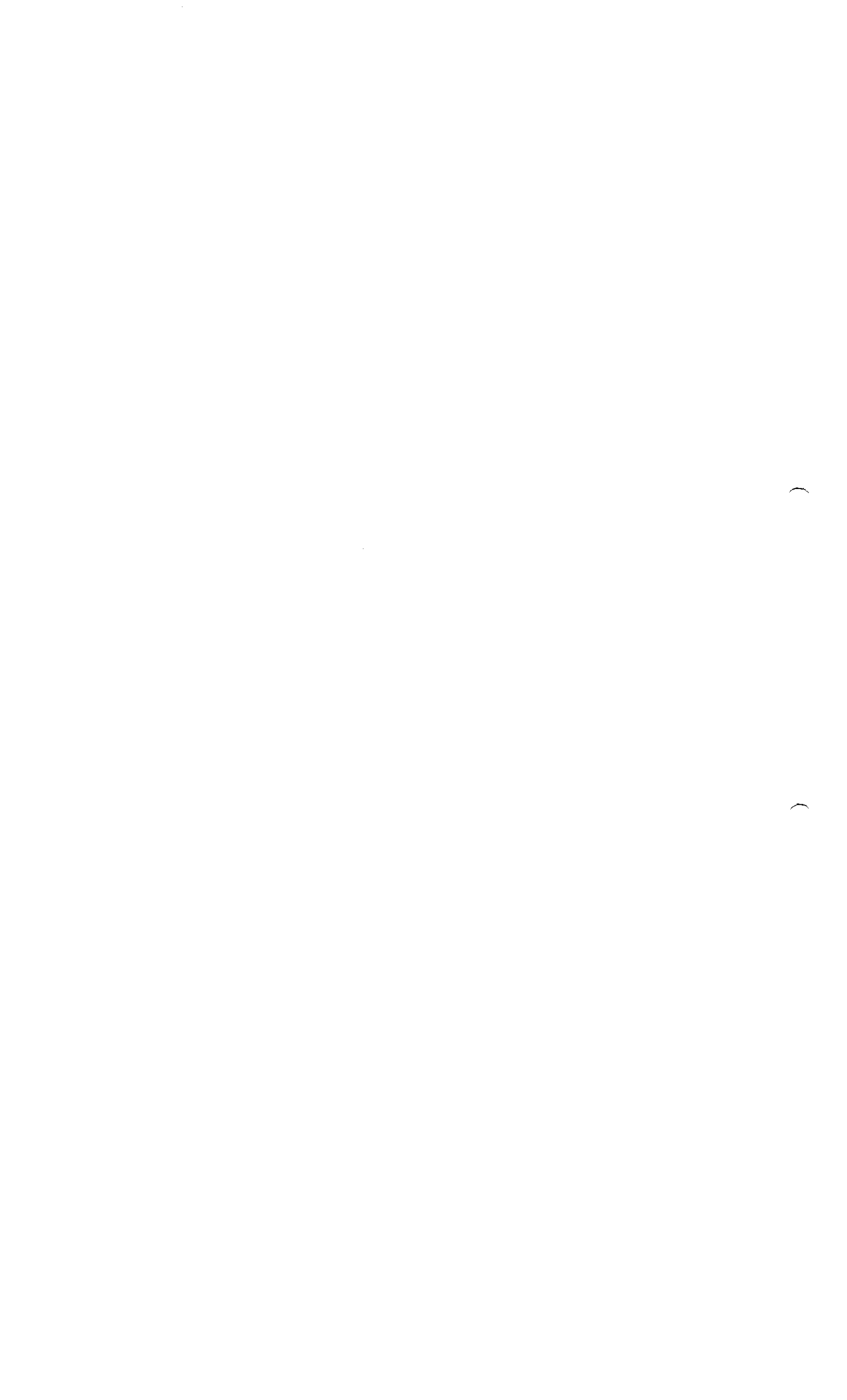


Tabla 10

Cualquier reacción local y sistémica (grave^a) en ancianos ≥ 65 años (días 0-3) que recibieron dos dosis consecutivas de Fludac con un intervalo de un año, por dosis

	Porcentajes de sujetos con cualquier reacción solicitada (grave ^a)			
	1. ^a dosis		2. ^a dosis	
	Fludac N=487	Comp. N=329	Fludac N=487	Comp. N=329
Reacciones locales solicitadas				
Dolor en el sitio de inyección	19% (1%)	7% (0)	27% (1%)	21% (< 1%)
Temperatura en el sitio de inyección	6% (2%)	4% (1%)	15% (3%)	12% (2%)
Induración	9% (1%)	6% (1%)	13% (1%)	10% (< 1%)
Eritema	9% (1%)	6% (0)	23% (2%)	20% (3%)
Reacciones sistémicas solicitadas				
Escalofríos	4% (< 1%)	4% (< 1%)	3% (0)	2% (0)
Cansancio	15% (0) N = 39	0 N = 35	0 N = 39	3% (0) N = 35
Cefalea	5% (< 1%)	5% (< 1%)	8% (0)	5% (0)
Malestar general	7% (< 1%)	6% (0)	8% (0)	6% (< 1%)
Mialgias	4% (< 1%)	2% (< 1%)	3% (0)	2% (0)
Náuseas	3% (0)	2% (0)	2% (0)	3% (< 1%)
Erupción	< 1% (< 1%) N=306	< 1% (0) N = 222	< 1% (< 1%)	< 1% (0)
Artralgias	2% (< 1%) N = 448	1% (< 1%) N = 294	1% (0)	2% (0)
Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$)	1% (0)	0	1% (0)	1% (0)

Comp. = vacuna de comparación; ^agrave definida como induración, eritema y tumefacción > 50 mm; temperatura en el sitio de inyección "caliente"; erupción "urticariana".


Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jerardi
 Director Técnico
 MN 14440


 Novartis Argentina S.A.
 Ventas y Marketing
 Puro, Argentina
 GlaxoSmithKline



Tabla 11 Cualquier reacción local y sistémica (grave^a) en ancianos ≥ 65 años (días 0-3) que recibieron tres dosis consecutivas de Flud con intervalos de un año, por dosis

Reacción	Porcentajes de sujetos con cualquier reacción solicitada (grave ^a)					
	1. ^a dosis		2. ^a dosis		3. ^a dosis	
	Flud N = 149	Comp. N = 87	Flud N = 150	Comp. N = 87	Flud N = 150	Comp. N = 87
Reacciones locales solicitadas						
Dolor en el sitio de inyección	28% (1%)	5% (0)	29% (1%)	15% (0)	28% (1%)	16% (0)
Temperatura en el sitio de inyección	4% (1%)	5% (0)	7% (1%)	2% (1%)	12% (1%)	7% (0)
Induración	8% (0)	5% (0)	12% (1%)	6% (0)	13% (1%)	6% (0)
Eritema	9% (0)	6% (0)	14% (1%)	7% (1%)	22% (3%)	9% (0)
Reacciones sistémicas solicitadas						
Escalofríos	4% (0)	6% (1%)	1% (0)	2% (0)	3% (0)	0
Cansancio	17% (0)	0	0 (N=35)	3% (N=32)	- (N=0)	- (N=0)
Cefalea	4% (0)	2% (0)	8% (0)	5% (0)	4% (1%)	3% (0)
Malestar general	7% (0)	3% (0)	5% (0)	3% (0)	7% (0)	3% (0)
Mialgias	3% (0)	1% (1%)	5% (0)	2% (0)	1% (0)	2% (0)
Náuseas	2% (0)	0	3% (0)	2% (0)	3% (0)	2% (0)
Erupción	- (N=0)	- (N=0)	0 (N=115)	0 (N=55)	0	0
Artralgias	2% (0)	2% (2%)	1% (0)	3% (0)	1% (0)	3% (0)
Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	0	0	1% (0)	0	1% (0)	0

^agrave definida como induración, eritema y tumefacción > 50 mm; temperatura en el sitio de inyección "caliente"; erupción "urticariana"; Comp. = vacuna de comparación.

2.3.1.2 Eventos adversos no solicitados

La tabla 10 presenta una reseña de los EA no solicitados de los estudios combinados, excluido el estudio V7P35, y del estudio V7P35.

Total de eventos adversos de los estudios combinados, excluido el estudio V7P35

Días 0-21 posvacunación

La incidencia de EA no solicitados en los estudios combinados (excluido V7P35) entre los días 0 y 21 fue ligeramente más baja en el grupo de Flud que en el grupo del agente de comparación después de



una primera y segunda dosis. Después de la tercera dosis consecutiva no más del 4% de los sujetos comunicaron EA no solicitados (tabla 12).

La mayoría de los EA no solicitados fueron enfermedades comunes, previsibles en la población anciana, o efectos colaterales conocidos de la vacuna. Después de una primera dosis, no se comunicaron términos preferidos individuales en más del 1% de la población en el grupo de Flud ni en el grupo del agente de comparación (Flud_datamart_27 OCT 09, tabla 2.7.4.7.18). Después de una segunda dosis, los únicos EA observados en más del 1% de los sujetos en uno u otro grupo de tratamiento fueron eritema en el sitio de inyección (Flud: 2% frente al agente de comparación 4%), hematoma en el sitio de inyección (2% frente a 3%), induración en el sitio de inyección (1% frente a 2%), dolor en el sitio de inyección (2% frente a 1%), artralgias (0% frente a 2%), cefalea (1% frente a 2%) y hemorragia (3% frente a 5%). Después de una tercera dosis, el único EA que afectó a más del 1% de los sujetos fue bronquitis (Flud: 2% frente al agente de comparación 1%). En términos generales, no hubo diferencias relevantes en los perfiles de EA no solicitados entre los dos grupos de vacuna, independientemente de la cantidad de dosis.

Los EA no solicitados clasificados como posible- o probablemente relacionados comunicados entre los días 0 y 21 posteriores a una primera dosis fueron infrecuentes (3% en el grupo de Flud frente a 4% en el grupo del agente de comparación) y se debieron a efectos colaterales conocidos de las vacunas antigripales o a EA solicitados que persistieron después de la ventana de observación de 3-6 días, lo que mostró una tendencia similar al perfil de todos los EA. No se comunicó ningún EA posible- o probablemente relacionado en más del 1% de los sujetos en ninguno de los grupos de tratamiento después de una primera dosis. Tras una segunda dosis consecutiva, la incidencia de EA posible- o probablemente relacionados comunicados entre los días 0 y 21. Los únicos EA posible- o probablemente relacionados comunicados en más del 1% de los sujetos, en uno u otro grupo de vacunación fueron eritema en el sitio de inyección (2% frente a 3%) e induración en el sitio de inyección (1% frente a 2%). En ancianos, hubo dos eventos adversos posible- o probablemente relacionados comunicados entre los días 0 y 21 después de una tercera dosis: un informe de bronquitis en el grupo de Flud y otro en el grupo del agente de comparación.

Del día 22 posvacunación en adelante

La incidencia de EA no solicitados en los estudios combinados (excluido V7P35) del día 22 en adelante fue uniformemente más baja en el grupo de Flud (tabla 12). En cada caso, la incidencia de EA con Flud y el agente de comparación entre los días 0 y 21, y del día 22 en adelante fue, en general, similar. Globalmente, no hubo diferencias relevantes entre los perfiles de EA obtenidos entre los días 0 y 21, y después del día 22.

Total de eventos adversos del estudio V7P35

La incidencia de EA en el estudio V7P35 entre los días 0 y 21 fue similar en el grupo de Flud (2%) y en el del agente de comparación (2%) (tabla 12). Como se observó en los estudios combinados (excluido V7P35), la mayoría de los EA no solicitados fueron enfermedades comunes, previsibles en la población anciana, o efectos colaterales conocidos de la vacuna. No se comunicó ningún término preferido individual en más del 1% de la población en el grupo de Flud ni en el del agente de

comparación. Las clases de sistemas orgánicos con las máximas incidencias de EA (en todos los casos, en $\leq 1\%$ de los sujetos) fueron infecciones e infestaciones, trastornos generales y cuadros en el sitio de administración, trastornos cardíacos, respiratorios, trastornos torácicos y mediastínicos, y trastornos del sistema nervioso central. Globalmente, no hubo diferencias relevantes en los perfiles de EA no solicitados entre los 2 grupos de vacuna.

Conclusiones sobre eventos adversos no solicitados

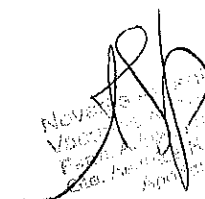
En términos generales, los análisis de EA no solicitados de los estudios combinados, excluido el estudio V7P35, así como del estudio V7P35 solo, mostraron que la incidencia de EA con Fluvad fue similar o más baja que con las vacunas de comparación.

**Tabla 12 Reseña de eventos adversos no solicitados en ancianos (≥ 65 años) –
Estudios combinados, excluido V7P35, y estudio V7P35 solo**

Dosis No.	Número (%) de sujetos					
	Total de EA		EA pos. o prob. relacionados		EA serios	
	Fluvad	Comp.	Fluvad	Comp.	Fluvad	Comp.
Estudios combinados, excluido V7P35 – Días 0 – 21						
1	373 (10%) N=3717	242 (15%) N=1659	118 (3%) N=3717	60 (4%) N=1659	25 (1%) N = 3717	21 (1%) N = 1659
2	112 (23%) N=492	83 (25%) N=330	25 (5%) N=492	24 (7%) N=330	7 (1%) N = 492	2 (1%) N = 330
3	6 (4%) N=150	3 (3%) N=87	1 (1%) N=150	1 (1%) N=87	0 N = 150	1 (1%) N = 87
Estudios combinados, excluido V7P35 – Día 22 y después						
1	310 (8%) N=3717	333 (20%) N=1659	3 (<1%) N=3717	4 (<1%) N=1659	78 (2%) N = 3717	84 (5%) N = 1659
2	81 (16%) N=492	83 (25%) N=330	0 (0%) N=492	0 (0) N=330	22 (4%) N = 492	16 (5%) N = 330
3	5 (3%) N=150	4 (5%) N=87	1 (1%) N=150	0 (0) N=87	4 (3%) N = 150	1 (1%) N = 87
Estudio V7P35 – Día 0 – 21						
	178 (2%) N=9172	84 (2%) N=4550	31 (<1%) N=9172	19 (<1%) N=4550	86 (1%) N = 9172	36 (1%) N = 4550
Estudio V7P35 – Día 22 y después						
	689 (8%) N = 9172	362 (8%) N = 4550	0 N = 9172	0 N = 4550	689 (8%) N = 9172	362 (8%) N = 4550

Comp. = vacuna de comparación; N = número de sujetos del grupo.


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronimo
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Mesa de Entrenamiento
Fecha: 14/08/2013
Eje: Eventos Adversos
Aplicación: 11/08/2013



2.3.1.3 Muertes

En los estudios combinados, incluido el estudio V7P35, que incluyeron a 12.889 sujetos vacunados con Flud y a 6209 sujetos vacunados con vacunas de comparación, se comunicó un total de 225 muertes después de una primera dosis (Flud: 143 frente al agente de comparación: 82), lo que representó una incidencia del 1% en cada grupo de tratamiento. La incidencia de muerte después de una segunda dosis fue del 3% en el grupo de Flud y del 2% en el grupo del agente de comparación. No se comunicó ninguna muerte durante los estudios clínicos que evaluaron una tercera dosis consecutiva de Flud y agentes de comparación. Ninguna muerte en el grupo de Flud y sólo una en el grupo de vacunas de comparación se consideraron relacionadas con la vacuna.

Como era previsible en función de la edad de la población estudiada (es decir, ancianos), las causas primarias de muerte más comunes en ambos grupos de vacunación se relacionaron, en general, con enfermedades cardiovasculares.

2.3.1.4 Eventos adversos serios**Estudios combinados, excluido el estudio V7P35***Días 0-21 posvacunación*

En los estudios combinados (excluido el estudio V7P35), la incidencia de EAS entre los días 0 y 21 después de la primera dosis fue baja (1% en cada grupo de vacunación; tabla 12). La incidencia de EAS se mantuvo baja después de dosis consecutivas. Tras una tercera dosis, no se observaron EAS en el grupo de Flud, y sólo un sujeto presentó un EAS en el grupo del agente de comparación. La clase de sistema orgánico (SOC, *system organ class*) con máxima incidencia de EAS correspondió a trastornos cardíacos, con una frecuencia similarmente baja en ambos grupos de vacunación (< 1%) después de una primera y segunda dosis. La incidencia de EAS individuales fue baja, y no se observaron diferencias relevantes en la incidencia de distintos tipos de EAS entre los grupos de vacunación.

Del día 22 posvacunación en adelante

En los estudios combinados (excluido el estudio V7P35), la incidencia de EAS comunicada después del día 22 fue más alta que entre los días 0 y 21. Las incidencias fueron ligeramente más bajas en el grupo de Flud que en el grupo del agente de comparación después de una primera (2% frente a 5%) y segunda dosis (4% frente a 5%). El 3% y el 1% de los ancianos, respectivamente, comunicaron EA serios después de la tercera dosis consecutiva de vacuna (tabla 12). Sólo 1 sujeto (11/1326, Flud, estudio V7P8) tuvo un EAS posiblemente relacionado: dolor abdominal.

Globalmente, no hubo diferencias relevantes en los perfiles de EA observados entre los días 0 y 21, y después del día 22.

Estudio V7P35

En el estudio V7P35, la incidencia de EAS fue similar en el grupo de Flud y en el del agente de comparación (tabla 12). En ambos grupos de vacunación, la incidencia fue del 1% entre los días 0 y 21, y del 8% del día 22 en adelante. Se prevén porcentajes más altos de sujetos con EAS en el período de seguimiento de seguridad sobre la base del tiempo de recolección más prolongado (es decir, 6 meses) y de la población enrolada (es decir, ancianos, independientemente de su estado de salud). Como se observó en los estudios combinados, excluido el estudio V7P35, la SOC con máxima



incidencia de sujetos con EAS correspondió a trastorno cardíacos tanto entre los días 0 y 21 (< 1% en cada grupo de vacunación) como después del día 22 (2% en cada grupo de vacunación). La incidencia de EAS individuales fue baja, y no se observó diferencias relevantes de la incidencia de diferentes tipos de EAS entre los grupos de vacunación. Sólo 2 sujetos presentaron EAS posible o probablemente relacionados (Fluad: un sujeto [11/1326] con colangitis y pancreatitis; agente de comparación: un sujeto [10/1383] con síndrome de Guillain-Barré).

2.32 Base de datos poscomercialización de Fluad

Un análisis de seguridad completo de los datos de farmacovigilancia poscomercialización de Fluad incluyó todos los informes de seguridad recibidos desde 1997 (lanzamiento) hasta el 30 de abril de 2008. Desde el lanzamiento hasta el 30 de abril de 2008, se distribuyeron alrededor de 40 millones de dosis de Fluad y productos de imitación. Se ingresaron todos los Informes de Seguridad de Casos Individuales (ISCI) recibidos después del uso de Fluad o de una vacuna antigripal no especificada (INN) en la base de datos de seguridad de la compañía (Argus, versión 2.9.2.g), independientemente de la causalidad. Todos los eventos adversos (EA) se codificaron empleando terminología del MedDRA (versión 10.1).

Se compararon los datos de farmacovigilancia poscomercialización de Fluad (incluidos productos de imitación) con los datos respectivos de la vacuna antigripal trivalente inactivada, de subunidades, no adyuvantada, Agriflu. Al igual que Fluad, Agriflu contenía inicialmente tiomerosal como conservador. Después, se modificó el proceso de fabricación para el antígeno, y en 2002, sólo había vestigios de tiomerosal en el producto. Desde 2003, Agriflu tampoco tiene tiomerosal. El análisis comparativo se limitó al mismo período de informe y el mismo país de informe (Italia) para minimizar lo más posible variables de confusión potenciales.

El análisis de seguridad acumulado demostró que el perfil de seguridad actual de una vacuna antigripal con MF59 era comparable con el de la vacuna antigripal de subunidades no adyuvantada que contenía los mismos antígenos. El análisis de eventos clave, como síndrome de Guillain-Barré o enfermedades autoinmunitarias, no reveló una señal ni riesgo por encima del de una vacuna antigripal de subunidades convencional.

2.33 Base de datos de seguridad de MF59

La evaluación del perfil de seguridad de MF59 se basa en los resultados de un análisis integrado de seguridad de vacunas antigripales (estacional y pandémica) y no antigripales (CMV, HBV, HCV, HIV, HSV) adyuvantadas con MF59 en comparación con vacunas no adyuvantadas con MF59 presentado en el archivo maestro del fármaco (DMF MF59, sección 5.3.5.3). Globalmente, el análisis incluyó 109 estudios clínicos y un total de 33.727 sujetos que recibieron MF59 [MF59(+); N = 25.929] o un agente de comparación sin MF59 [MF59(-); N = 7798].

En términos generales, como era esperable, las reacciones locales y sistémicas solicitadas fueron más comunes en sujetos expuestos a MF59 que a un agente de comparación sin MF59 (tabla 13). Por el contrario, las razones de riesgo ajustadas indicaron un riesgo uniformemente más bajo de todas las categorías de EA no solicitados analizadas en el grupo de MF59 (tabla 13). Para "cualquier" evento adverso no solicitado, enfermedades crónicas, trastornos cardiovasculares, EAS, hospitalizaciones y



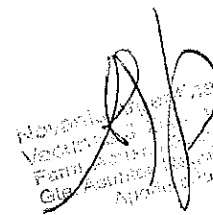
mueres, el riesgo más bajo para MF59 que para el agente de comparación sin MF59 fue estadísticamente significativo según demostraron los IC del 95%, que no incluían 1.

Tabla 13 **Porcentajes de sujetos que comunicaron algún evento: en estudios de gripe y no gripe combinados**

Criterios de seguridad	MF59(+)	MF59(-)	Razón de riesgo ajustada ^a [(para MF59(+)/MF59(-)] (IC del 95%)
Reacciones locales solicitadas (días 0-3) ^b	52%	29%	1,70 (1,61-1,80)
Reacciones sistémicas solicitadas (días 0-3) ^b	28%	21%	1,28 (1,18-1,40)
Cualquier evento adverso no solicitado ^b	43%	43%	0,75 (0,71-0,80)
Enfermedades autoinmunitarias ^b	<1% ^c	<1% ^d	0,59 (0,23-1,55)
Enfermedades crónicas recién diagnosticadas	3%	2%	0,88 (0,74-1,06)
Eventos cardiovasculares ^b	2%	5%	0,46 (0,38-0,56)
Eventos adversos serios	5%	7%	0,86 (0,78-0,96)
Hospitalizaciones	4%	6%	0,86 (0,77-0,96)
Muertes	1%	1%	0,69 (0,59-0,90)

MF59(+) = vacuna antigripal adyuvantada con MF59; MF59(-) = vacuna antigripal sin MF59; ^apara EA solicitados se calculó una razón de riesgo (RR) ponderada en lugar de ajustada (RR); ^bexcluido estudio sobre gripe V7P35; ^cN = 23; ^dN = 6; **Negrita:** cuando las RR ajustadas son < 1, y los IC del 95% bilaterales no contienen 1, lo que indica evidencia estadística de un menor riesgo con MF59(+).


Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jerpencio
 Director Técnico
 MN 14840


 Novartis Argentina S.A.
 Medicina
 Farmacia
 Cl. Asistencia
 Av. ...



Estos resultados fueron compatibles con los observados en la base de datos de seguridad combinados de Flud y confirmaron que el agregado de MF59 a la formulación de la vacuna, aunque induce reactogenicidad leve y transitoria ligeramente más alta, no causaba ningún cambio clínicamente relevante del perfil de seguridad de la vacuna en comparación con la formulación no adyuvantada.

2.4 Conclusiones sobre riesgos y beneficios

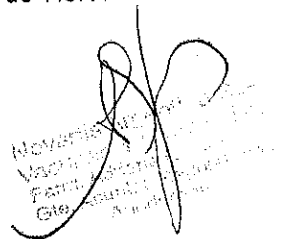
Flud es una vacuna antigripal inactivada, de subunidades, adyuvantada con MF59 y sin tiomerosal autorizada en más de 30 países del mundo, incluidos los de la Unión Europea. Se recomienda una sola dosis de 0,5 mL administrada por vía intramuscular en el músculo deltoides para la inmunización activa contra la gripe en los ancianos, en especial para aquellos con mayor riesgo de complicaciones asociadas (es decir, pacientes con enfermedades crónicas de base, como diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias).

En la actualidad, la vacunación representa la manera más eficaz de reducir el impacto de la gripe y sus complicaciones asociadas, sobre todo en grupos de alto riesgo, incluidos los ancianos. En cambio, las vacunas antigripales no adyuvantadas no ofrecen protección satisfactoria en la población anciana. Por lo tanto, una vacuna estacional adyuvantada capaz de inducir una respuesta inmunitaria más alta y más amplia, manteniendo a la vez un buen perfil global de tolerabilidad y seguridad, como Flud, ayudaría a encarar la necesidad de utilizar una mejor vacuna en esta población.

- En los 5 estudios fundamentales presentados en esta solicitud, Flud indujo de manera uniforme una respuesta inmunitaria más alta que las vacunas convencionales no adyuvantadas, como muestra la diferencia estadísticamente significativa de los índices de GMT posvacunación y las tasas de seroconversión. La mejor inmunogenicidad de Flud fue más evidente para las cepas A/H3N2 y B. Además, se observó que la inmunogenicidad de Flud persistía durante toda la estación de gripe y que inducía uniformemente una alta respuesta inmunitaria después de una segunda y tercera dosis consecutivas anuales.
- Asimismo, la ventaja de Flud consistió en la inducción de respuestas inmunitarias más altas contra cepas heterovariantes del virus de la gripe en comparación con las vacunas antigripales no adyuvantadas en la población anciana. Esto es de particular interés durante periodos de deriva antigénica, cuando puede haber compromiso de la eficacia de la vacuna debido a discordancia antigénica. La posible reactividad cruzada de Flud es compatible con comunicaciones de la bibliografía que demuestran que las vacunas estacionales y pandémicas adyuvantadas con MF59 pueden inducir respuestas inmunitarias más amplias y mayores (Stephenson, 2005). Hace muy poco, un estudio del CBER/Novartis en sueros de dos estudios clínicos humanos de H5N1

Novartis Argentina
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14841

Novartis Argentina
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14841



(Khurana et al., 2010) ha mostrádo la capacidad del adyuvante MF59 para aumentar y ampliar la respuesta de anticuerpos contra antígenos del virus de la gripe. Sobre la base de estos hallazgos, los autores predicen que las vacunas adyuvantadas con MF59 inducirían una actividad antiviral más eficaz que se traduciría en mayor eficacia de la vacuna.

- El perfil de seguridad de Flud se basa en 39 estudios llevados a cabo de 1992 a 2009, y en más de 40 millones de dosis vendidas.
- Globalmente, Flud fue, en general, segura y bien tolerada. La mayoría de las reacciones fueron leves, de corta duración y cualitativamente similares a las inducidas por las vacunas de comparación no adyuvantadas. Se acepta ampliamente que el efecto del adyuvante que induce mayor inmunogenicidad se asocia con una frecuencia algo más alta de reacciones locales en comparación con la vacuna convencional. En el análisis combinado, las reacciones locales en el sitio de inyección (dolor y temperatura en el lugar de la inyección) fueron, de hecho, más frecuentes en los sujetos que recibieron la vacuna adyuvantada que en aquellos que recibieron una vacuna no adyuvantada. El dolor fue la reacción más común en ambos grupos. Por lo general, fue leve y transitorio, no requirió tratamiento analgésico/antipirético ni que los sujetos permanecieran en su hogar o se abstuvieran de realizar sus actividades normales. Las reacciones sistémicas fueron relativamente infrecuentes y, en general, leves y transitorias. Los eventos adversos más relevantes desde el punto de vista clínico, incluidos los que exigieron una visita al médico durante la primera semana posvacunación, fueron raros y cuantitativamente similares a los provocados por las vacunas de control. No hubo ningún aumento de reactividad de la vacuna adyuvantada respecto de los agentes de comparación después de una segunda o tercera dosis anual.
- Los análisis de seguridad acumulados sobre datos de vigilancia poscomercialización, recolectados después de la distribución de alrededor de 40 millones de dosis de Flud, muestra que el perfil de seguridad actual de una vacuna antigripal adyuvantada con MF59 es comparable con el de la vacuna antigripal no adyuvantada que contiene los mismos antígenos. Por lo general, Flud es bien tolerada, con una baja frecuencia de reacciones adversas serias comunicadas. El análisis de cuadros importantes desde la perspectiva médica posiblemente asociados con vacunación antigripal, como síndrome de Guillain-Barré, no reveló una señal ni riesgo mayor que el observado tras la exposición a una vacuna antigripal de subunidades convencional. No hubo ningún patrón de reacciones adversas a la vacuna que indicara un riesgo específico asociado con la aplicación de Flud a ancianos o a otras poblaciones específicas.
- Además, el análisis de seguridad integrado de vacunas antigripales (estacional y pandémica) y no antigripales, adyuvantadas con MF59 en alrededor de 34.000 sujetos


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Vaccinas
Buenos Aires, Argentina
Este documento es propiedad de
Novartis Argentina S.A.

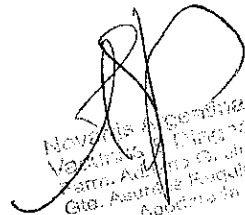


confirmó la tendencia general a un mayor riesgo de reacciones solicitadas en sujetos expuestos a MF59, mientras que hubo una indicación consistente de menor riesgo global de todos los eventos adversos no solicitados, enfermedades cardiovasculares, eventos adversos serios, hospitalizaciones y muertes.

En conclusión, Flud indujo títulos de anticuerpos más altos contra cepas del virus de la gripe coincidentes con las de la vacuna y cepas variantes que las vacunas antigripales convencionales no adyuvantadas. Flud ofrece el beneficio de una respuesta inmunitaria muy buena que supera los criterios del CHMP, un excelente perfil de reactogenicidad y una formulación sin tiomerosal. Flud demostró su seguridad y eficacia con su extenso y exitoso uso en ancianos a lo largo de muchos años. Por lo tanto, la evaluación global de riesgo-beneficio favorece a Flud.

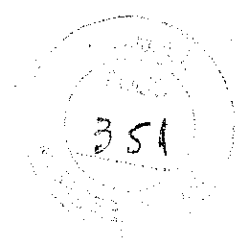


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840



Novartis Argentina S.A.
Marketing y Promoción
Farm. Adm. y G. Finanzas
Gte. Asuntos Regulatorios
Argentina





Buenos Aires, 5 de Diciembre de 2011

MESA DE ENTRADAS ANMAT

Notifíquese al Laboratorio: **NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

en relación al expediente 1-0047-0000-020094-11-3, presentado en un Formulario 12.4


para el producto: **FLUXVIR**


que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA.

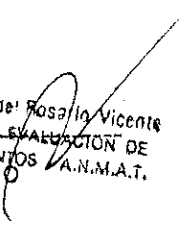
Dicha suspensión fue solicitada por el Departamento de Registro por los siguientes motivos:

Expediente: CERTIFICADO DEL PRODUCTO DEBIDAMENTE LEGALIZADO
TRADUCIDO Y AUTENTICADO POR ESCRIBANO PUBLICO

Pago Arancel: FALTA EL ARANCEL CORRESPONDIENTE


DRA. INÉS BIGNONE
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS
"A.N.M.A.T."

Evaluado por Dr /Dra 


Dra. María de los Rosales Vicente
DEPTO. DE EVALUACIÓN DE
MEDICAMENTOS "A.N.M.A.T."
Firma y Sello

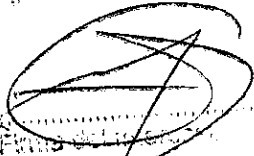
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS (DEMA)

Afectada de not. para comparecer Sp./Dra.

Guillermo Traveso

Notif.

Apellido



Firma del/la

Doc. N° 25235287

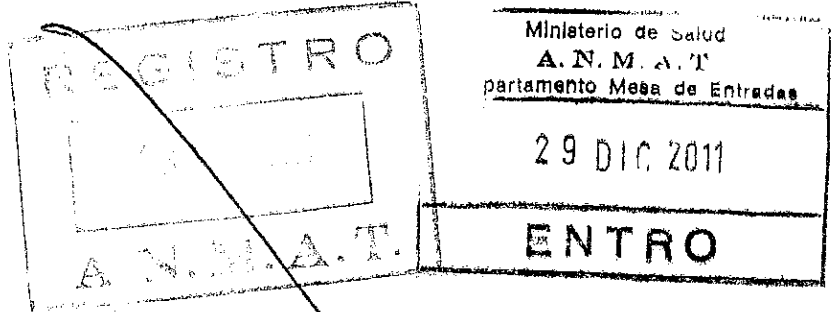
Fecha

73.12.M

Aprobado

22 de Diciembre de 2011

ANMAT
Sr. Director
Dr. Carlos CHIALE
S / D



Ref.: Nota para agregar al expte. N° 1-47-20094-11-3
Fluxvir

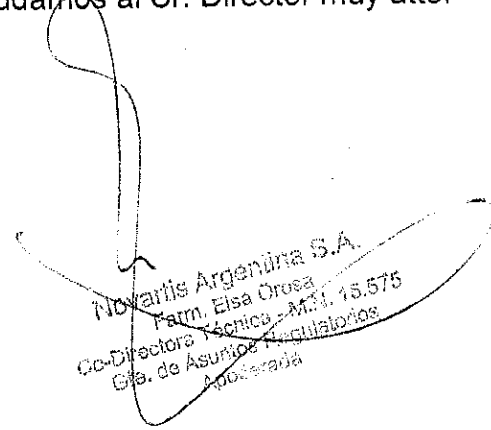
Novartis Argentina S.A., con domicilio legal en Ramallo 1851 (C1429DUC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires y laboratorio en Fray Justo Sarmiento 2350 (B1636AKJ) Olivos, Pcia. de Buenos Aires, inscrita bajo Legajo N° 677, se dirige al Sr. Director a fin de responder la requisitoria al expediente de la referencia.

Con tal motivo se adjunta la documentación detallada a continuación:

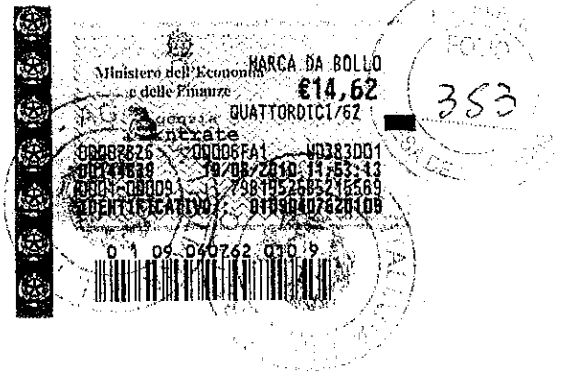
- Certificado del producto debidamente legalizado traducido y autenticado por escribano publico.
- Copia del pago del arancel presentado N° 0001-00679020 por \$5100.

Sin otro particular, saludamos al Sr. Director muy atte.

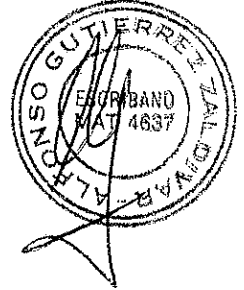

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apostada


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orsola
Co-Directora Técnica - M.M. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apostada





Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA



Ufficio di Farmacovigilanza

DETERMINAZIONE FV/ N° 51 del 2 08 2010

Rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo procedura di Mutuo riconoscimento IT/H/0104/001/R/02 del medicinale FLUAD, con conseguente modifica stampati.

IL DIRIGENTE

VISTI gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

VISTO l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003 n. 269 convertito nella legge 24 novembre 2003 n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

VISTO il decreto del Ministro della Salute di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'Economia e Finanze 20 settembre 2004 n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

VISTO il Regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del Farmaco pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana- Serie generale n. 254 del 31/10/2009;

VISTO il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

VISTA la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Novartis Argentina S.A.
Venturas & Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Cte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

VISTO il Decreto del Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali del 16 luglio 2008 di nomina del Prof. Guido Rasi in qualità di Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco registrato dall'Ufficio Centrale del Bilancio al Registro Visti Semplici, Foglio n. 803 in data 18 luglio 2008;

VISTA la determinazione AIFA del 1 luglio 2009 N. 160, con la quale è stata conferita alla Dott.ssa Fernanda Ferrazin la direzione dell'Ufficio di Farmacovigilanza;

VISTO il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, in particolare l'art. 38;

VISTO l'art. 80, comma 1, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni relativo alla redazione in lingua italiana e tedesca delle etichette e degli fogli illustrativi dei medicinali in commercio nella provincia di Bolzano;

VISTA la domanda presentata in data 03/11/2009 con la quale la società NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS Srl con sede legale e domicilio fiscale in Siena, Via Fiorentina1, Codice Fiscale/partita IVA 01392770465, ha chiesto il rinnovo dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio secondo la procedura di Mutuo Riconoscimento IT/H/0104/001/R/02 per il medicinale FLUAD, relativamente alle confezioni indicate nella parte dispositiva del presente provvedimento;

SENTITO il parere della Sottocommissione di Farmacovigilanza dell'AIFA reso nella seduta del 26/4/2010;

VISTA la deliberazione della Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica nella seduta del 27-28/4/2010 con la quale è stato espresso parere favorevole al rinnovo dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio con scadenza il 08/06/2010, con validità illimitata;

VISTA la notifica di fine della procedura IT/H/0104/001/R/02 del 22/05/2010 trasmessa dalla competente autorità ITALIANA in qualità di Stato Membro di Riferimento (RMS), con la quale è stato espresso parere favorevole al rinnovo dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e che individua nel 08/06/2010 la data a partire dalla quale decorre il rinnovo europeo;

VISTA l'attestazione relativa al pagamento della tariffa prevista dalle norme in vigore;

RITENUTO necessario procedere a modificare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto precedentemente autorizzato e di conseguenza il Foglio Illustrativo;

VISTI gli stampati allegati che costituiscono parte integrante della presente determinazione;

ADOTTA la seguente

DETERMINAZIONE

Articolo 1



1. L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio del

Medicinale: **FLUAD®**

Confezioni: **031840034/M** Sospensione iniettabile per uso intramuscolare,
1 SIRINGA PRERIEPITA DA 0,5 ML CON AGO,
031840059/M Sospensione iniettabile per uso intramuscolare,
1 SIRINGA PRERIEPITA DA 0,5 ML SENZA AGO,
031840046/M Sospensione iniettabile per uso intramuscolare,
10 SIRINGHE PRERIEPITE DA 0,5 ML CON AGO,
031840061/M Sospensione iniettabile per uso intramuscolare,
10 SIRINGHE PRERIEPITE DA 0,5 ML SENZA AGO.

Titolare AIC: **NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS S.r.l.**

Procedura Mutuo Riconoscimento: **IT/H/0104/001/R/02**

con scadenza il 08/06/2010 è rinnovata con validità illimitata, a condizione che alla data di entrata in vigore della presente determinazione i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia siano ancora presenti.

Articolo 2

1. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, il Foglio Illustrativo relativi al medicinale di cui all'articolo 1 devono essere integrati e modificati secondo quanto indicato nell' allegato I che costituisce parte integrante della presente determinazione.

2. Le modifiche di cui al comma 1 devono essere apportate immediatamente per il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e in tempo utile per essere disponibili fin dall'inizio della campagna vaccinale 2010-2011 per il Foglio Illustrativo.

3. In ottemperanza al Decreto Legislativo n.219/2006 e successive modifiche, articolo 80, comma 1, la ditta titolare dell'AIC dovrà far pervenire, entro 30 giorni, l'originale della traduzione giurata dei relativi stampati redatti in tedesco alla quale deve essere allegata una dichiarazione del

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

JP TR

TRADUCCO
CAP. FE
PCIA, SS.



legale rappresentante in cui si attesti che gli stampati redatti in tedesco sono esattamente corrispondenti a quelli in italiano modificati.

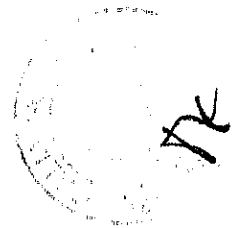
Articolo 3

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana e sarà notificata alla Società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale.

Roma, 15 OTT 2010

IL DIRIGENTE DELL'UFFICIO
DI FARMACOVIGILANZA
Dott.ssa Fernanda FERRAZIN

Fernanda Ferrazin



ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE:

FLUAD, Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita
Vaccino influenzale inattivato, antigene di superficie, adiuvato con MF59C.1
(STAGIONE 2009/2010)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Antigeni di superficie (emagglutinina e neuraminidasi)* del virus dell'influenza, dei ceppi:

- A/Brisbane/59/2007 (H1N1) - ceppo equivalente
(A/Brisbane/59/2007, IVR-148) 15 microgrammi HA**;
- A/Brisbane/10/2007 (H3N2) - ceppo equivalente
(A/Uruguay/716/2007, NYMC X-175C) 15 microgrammi HA**;
- B/Brisbane/60/2008 - ceppo equivalente
(B/Brisbane/60/2008) 15 microgrammi HA**.

Per ogni dose da 0,5 ml

*coltivati in uova e adiuvati con MF59C.1

**emagglutinina

Adiuvante: MF59C.1 è un adiuvante esclusivo (Brevetto EP 0 399 843 B1): 9,75 mg di squalene; 1,175 mg di polisorbato 80; 1,175 mg di sorbitan trioleato; 0,66 mg di citrato di sodio; 0,04 mg di acido citrico ed acqua per preparazioni iniettabili.

Il vaccino è conforme alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (per l'Emisfero Nord) ed alle decisioni dell'Unione Europea per la stagione 2009/2010.

Per gli eccipienti, vedere Sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita.

Il vaccino si presenta come una sospensione bianca lattescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

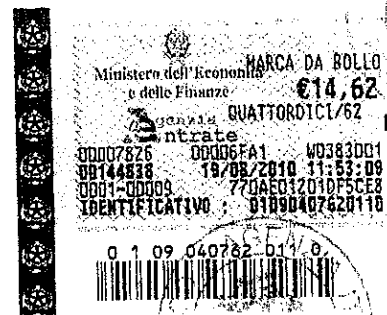
4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva contro l'influenza negli anziani (di età pari o superiore a 65 anni), specialmente in soggetti con un maggior rischio di complicazioni associate (ad esempio soggetti affetti da malattie croniche come diabete, disturbi cardiovascolari e respiratori).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una singola dose da 0,5 ml deve essere somministrata mediante iniezione intramuscolare al livello del muscolo deltoide. Data la presenza dell'adiuvante, l'iniezione deve essere

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnósticos
Farm. Adriana G. Jimenez
Cde. Asuntos Regulatorios
Apoderada

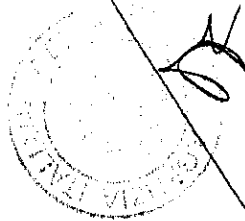


Visto il parere del I.S.S.
ACCETTABILE DAL PUNTO DI
VISTA CLINICO FARMACEUTICO
Data: 05.10.2010
Firma: *Caruella...*

ACCETTABILE DAL PUNTO
DI VISTA DELLA SICUREZZA
Data: 05.10.2010
Firma: *Caruella...*

MARIA R
TRADUCTORA
M4
CAP. FED.
PCIA. BS. A

1975



Visto il parere dell'ISS 356
05-10-2010
Pensuelo Ovales



eseguita utilizzando un ago da 25 mm.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi eccipiente, alle uova, alle proteine del pollo, alla kanamicina e neomicina solfato, alla formaldeide e al cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB).

L'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con affezioni febbrili od infezioni acute.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

FLUAD non deve in nessuna circostanza essere somministrato per via intravascolare o sottocutanea.

La risposta anticorpale può essere insufficiente in pazienti con immunodeficienza endogena o iatrogena.

È possibile che una risposta protettiva non venga prodotta in tutte le persone vaccinate.

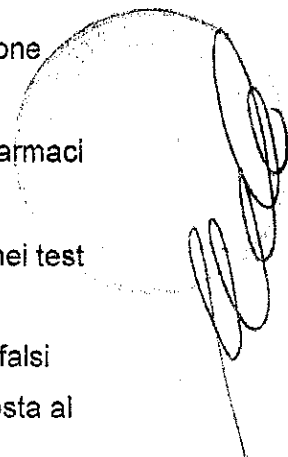
4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

FLUAD può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini.

L'immunizzazione deve però essere effettuata in arti differenti. La somministrazione contemporanea può intensificare le reazioni avverse.

La risposta immunologica può essere ridotta se il paziente è in trattamento con farmaci immunodepressori.

In seguito alla vaccinazione influenzale sono stati osservati risultati falsi positivi nei test sierologici per identificare anticorpi verso HIV1, Epatite C e, soprattutto, HTLV1, mediante il metodo ELISA. La tecnica del Western Blot consente di identificare i falsi risultati. Queste reazioni false positive potrebbero essere dovute alle IgM di risposta al vaccino.



ACCETTABILE DAL PUNTO
DI VISTA DELLA SICUREZZA

Roma, li 05-10-2010

Firma *Camelto Santoro*

4.6 Gravidanza e allattamento

Non pertinente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare ed usare macchinari

E' improbabile che FLUAD determini effetti sulla capacità di guidare ed usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

E' stata riportata un'incidenza più elevata di reazioni a seguito dell'immunizzazione con FLUAD rispetto ai vaccini influenzali non adiuvati.

Reazioni avverse rilevate alle prove cliniche.

La tollerabilità di FLUAD è valutata in studi clinici aperti e senza controllo eseguiti come

Novartis Farmacia S.A.
Vacunas y Diagnostico
Farm. Adriana A. Jimenez
Cte. Asesoros Regulatorios
Apoderada

PK

PK

REPRODUCTOR
MAT
CAR, FED.
PCIA, SB, AB

